



N° 879.158

Classif. Internat. :

C07D/A61K

Mis en lecture le :

01-02-1980

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 3 octobre 1979 à 15 h. 50**au greffe du Gouvernement Provincial d'Anvers;*

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.,
35, Hiranomachi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka 541
(Japon),

repr. par Mr. M. Bockstael à Anvers;

un brevet d'invention pour : Dérivés d'acides iminocarboxyliques
cycliques,qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet
déposée au Japon le 5 octobre 1978, n° 123189/1978

Article 2. -- Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 31 octobre 1979

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

L. SALPÊTEUR
Directeur

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET BELGE

formulée par

Société dite : YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

pour

"Dérivés d'acides iminocarboxyliques cycliques"

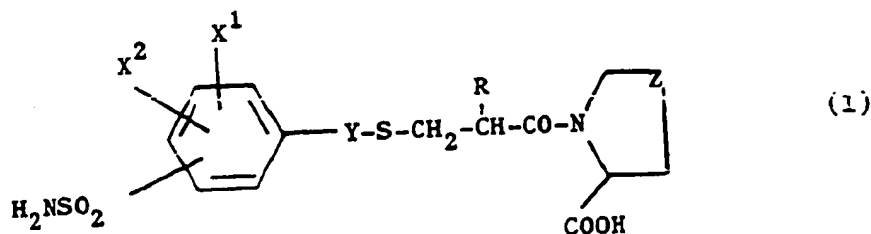
comme

BREVET D'INVENTION.

Priorité de la demande de brevet déposée au Japon le
5 octobre 1978 sous le n° 123189/1978, au nom de la
Société susdite.

La présente invention concerne des dérivés d'acides iminocarboxyliques cycliques thérapeutiquement utiles comme agents antihypertensifs.

Suivant la présente invention, on prévoit un dérivé d'acide iminocarboxylique cyclique répondant à la formule :

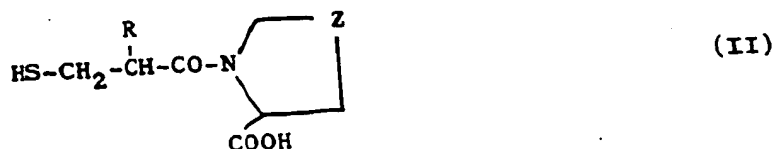


dans laquelle X^1 et X^2 représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène (par exemple, F, Cl ou Br), un groupe alcoxy inférieur (par exemple, un groupe méthoxy ou un groupe éthoxy), un groupe alkyle inférieur (par exemple, un groupe méthyle ou un groupe éthyle), un groupe trifluorométhyle, un groupe nitro, un groupe amino, un groupe alkylamino (par exemple, un groupe méthylamino, un groupe diméthylamino ou un groupe éthylamino), un groupe aralkylamino (par exemple, un groupe benzylamino, un groupe phénéthylamino ou un groupe furfurylamino), un groupe acétylamino ou un groupe éthoxycarbonylamino, Y représente $-CO-$ ou $-SO_2-$, Z représente $-CH_2-$ ou $-S-$ et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur (par exemple, un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe propyle, un groupe isopropyle, un groupe butyle ou un groupe isobutyle).

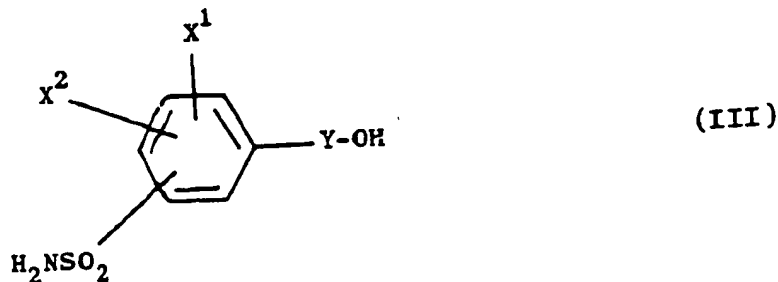
Les composés de formule (I) peuvent être préparés par un des procédés I à IV ci-après.

Procédé I

Procédé dans lequel on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle R et Z ont les significations définies ci-dessus,
avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



dans laquelle X^1 , X^2 et Y ont les significations définies
ci-dessus.

Le dérivé fonctionnel d'un acide de formule (III)
englobe un halogénure d'acide (par exemple, un chlorure d'acide
ou un bromure d'acide), un ester réactif (par exemple, un ester
d'acide méthane-sulfonique ou un ester d'acide toluène-sulfoni-
que) et analogues.

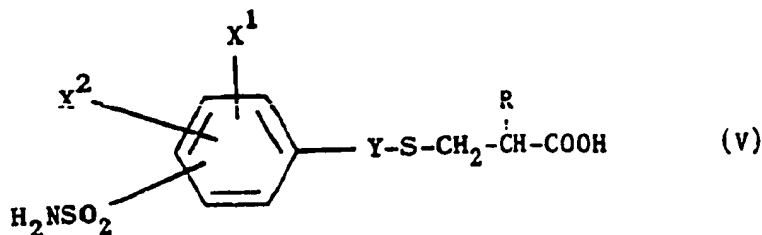
On effectue habituellement la réaction dans un
solvant tel que l'eau, le diméthylformamide, le dioxanne, le
chlorure de méthylène ou le chloroforme, en présence d'un
accepteur d'acide tel que l'hydrogénocarbonate de sodium, le
carbonate de sodium, le carbonate de potassium, l'hydroxyde de
sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine ou la pyri-
dine, à la température ambiante ou éventuellement avec chauffage
ou refroidissement.

Procédé II

Procédé dans lequel on fait réagir un composé de
formule :



dans laquelle Z a la signification définie ci-dessus, avec un
acide carboxylique de formule :



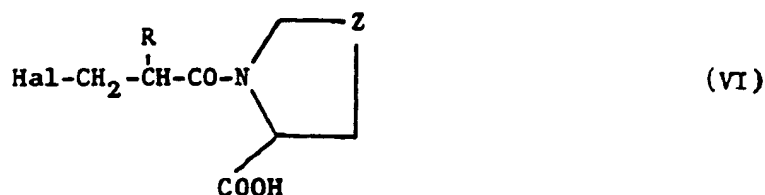
ou un de ses dérivés fonctionnels, formule dans laquelle X^1 , X^2 , Y et R ont les significations définies ci-dessus.

Le dérivé fonctionnel d'un acide carboxylique de formule (V) englobe un chlorure d'acide, un bromure d'acide, un anhydride d'acide, un anhydride d'acide mixte formé par une réaction classique d'un acide carboxylique de formule (V) avec un halocarbonate d'alkyle (par exemple, le chlorocarbonate d'éthyle ou le chlorocarbonate d'isobutyle), un halogénure de sulfonyle (par exemple, le chlorure de mésyle ou le chlorure de tosyle) ou encore un halogénure d'un acide inorganique (par exemple, le chlorure de thionyle, l'oxychlorure de phosphore ou le trichlorure de phosphore), un ester réactif (par exemple, l'ester p-nitrophénylique ou l'ester polychlorophénylique) et analogues.

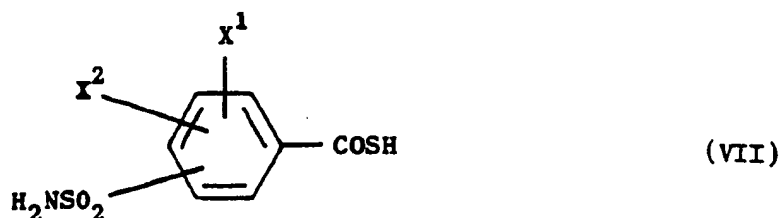
On effectue habituellement la réaction dans un solvant tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme, l'éther, le benzène, le toluène, le dioxanne, le diméthylformamide ou l'eau, au besoin en présence d'un accepteur d'acide tel que la triéthylamine, la diméthylaniline, la pyridine, l'hydrogénocarbonate de sodium, l'hydrogénocarbonate de potassium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium, à la température ambiante et, au besoin également, avec chauffage ou refroidissement.

Procédé III

Procédé dans lequel on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle R et Z ont les significations définies ci-dessus, tandis que Hal représente un atome d'halogène (par exemple, Cl ou Br), avec un composé de formule :

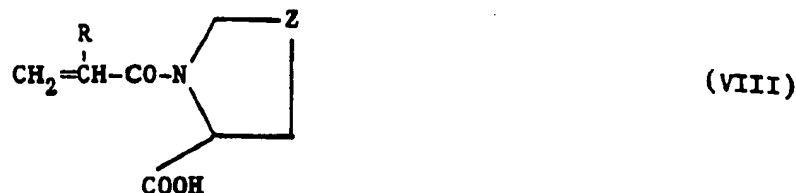


ou un de ses sels métalliques (par exemple, un sel de sodium ou de potassium), formule dans laquelle X^1 et X^2 ont les significations définies ci-dessus.

On effectue habituellement cette réaction dans les conditions mentionnées pour le procédé I.

Procédé IV

Procédé dans lequel on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle R et Z ont les significations définies ci-dessus, avec un composé répondant à la formule (VII) définie ci-dessus.

On effectue habituellement cette réaction dans un solvant tel que l'éthanol, le chlorure de méthylène, le dioxanne, le diméthylformamide, le benzène ou le toluène, à la température ambiante.

Les dérivés d'acides iminocarboxyliques cycliques de formule (I) sont présents sous forme de stéréoisomères ou sous forme de mélanges de ces isomères. Tous ces produits rentrent dans le cadre de la présente invention. On peut éventuellement séparer un mélange des isomères en isomères individuels de la manière habituelle, par exemple, par cristallisation fractionnée ou par chromatographie. Lorsqu'on utilise un composé de départ sous une forme optiquement active, on peut préparer les composés de formule (I) de manière stéréosélective.

Les configurations préférées des composés de la présente invention sont celles dans lesquelles :

- (1) l'atome de carbone comportant le groupe carboxy dans le noyau thiazolidine (c'est-à-dire lorsque X représente -S-) est en configuration R ;
- (2) l'atome de carbone comportant le groupe carboxy dans le noyau pyrrolidine (c'est-à-dire lorsque X représente -CH₂-) est en configuration S, et
- (3) lorsque R est un groupe alkyle inférieur, l'atome de carbone en position α dans la chaîne latérale acyle est en configuration S.

Les composés de formule (I) peuvent être transformés de la manière habituelle en sels métalliques tels que des sels de sodium et de potassium, en sels basiques organiques tels que les sels de dicyclohexylamine, de diéthanolamine, de pipérazine, de N-méthylpipérazine, de N-méthyl-D-glucamine et de triméthylolaminométhane, ainsi qu'en sels d'acides aminés tels que les sels de glycine, de lysine et d'arginine.

La présente invention a été élaborée en se basant sur le fait que les dérivés d'acides iminocarboxyliques cycliques de formule (I) exercent des activités diurétiques chez la souris et le rat, ainsi que de puissants effets hypotenseurs

chez des rats atteints d'hypertension spontanée et d'hypertension rénale, si bien qu'ils sont utiles comme agents antihypertensifs pour le traitement de l'hypertension essentielle, de l'hypertension rénale et de l'hypertension maligne.

Les composés de formule (I) peuvent être utilisés sous forme d'une préparation pharmaceutique avec un support classique approprié et pharmaceutiquement acceptable. Les préparations pharmaceutiques peuvent être sous n'importe quelle forme classique, par exemple, sous forme de comprimés, de capsules, de granulés, de poudres ou de solutions injectables.

On donnera ci-après un exemple de formulation utilisée lorsqu'un composé de l'invention est administré à des fins pharmaceutiques :

On prépare des comprimés à 50 et 100 mg à partir des compositions suivantes :

	Comprimé à 50 mg	Comprimé à 100 mg
Composé I	50 mg	100 mg
Amidon de maïs	20 mg	20 mg
Lactose	Quantité appropriée	Quantité appropriée
Cellulose microcristalline	10 mg	20 mg
Talc	6 mg	6 mg
Stéarate de magnésium	0,5 mg	0,6 mg
Méthyl-cellulose	1 mg	1,3 mg.

La dose quotidienne du composé (I) pour des êtres humains adultes se situe habituellement entre environ 10 mg et environ 1.500 mg pour une administration orale en une dose simple ou multiple, mais elle peut varier suivant l'âge, le poids du corps et/ou la gravité de l'état à traiter, ainsi qu'en fonction de la réponse au médicament.

La présente invention sera mieux comprise à la lecture des exemples ci-après, mais il est entendu qu'elle n'y est nullement limitée.

Exemple 1

A 150 ml d'eau, on ajoute 2,5 g d'acide 3-[3-mercapto-2(S)-méthylpropionyl]-4(R)-thiazolidine-carboxylique et 2 g d'hydrogénocarbonate de sodium puis, tout en refroidissant à la glace et en agitant, on ajoute lentement 2,5 g de chlorure de 4-chloro-3-sulfamoylbenzoyl et l'on agite le mélange obtenu à la température ambiante pendant 3 heures. Ensuite, on acidifie le mélange réactionnel avec de l'acide chlorhydrique dilué tout en refroidissant à la glace et l'on extrait le solide non cristallin avec de l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait avec de l'eau, on le sèche sur du sulfate de magnésium anhydre et on le concentre sous pression réduite. On purifie le solide non cristallin ainsi obtenu par chromatographie dans une colonne de gel de silice avec un mélange 4:1 d'acétate d'éthyle et d'hexane comme éluant. On obtient l'acide 3-[3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyl]-4(R)-thiazolidine-carboxylique sous forme d'une poudre blanche non cristalline, $[\alpha]_D^{25} -118,8$ (méthanol). Le sel de dicyclohexylamine de ce produit a un point de fusion de 173-176°C.

Exemple 2

A 120 ml d'eau, on ajoute 3 g de L-proline et 2 g d'hydrogénocarbonate de sodium puis, tout en refroidissant à la glace et en agitant, on ajoute lentement 3,5 g de chlorure de 3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyle et l'on agite le mélange obtenu à la température ambiante pendant 3 heures. Ensuite, on traite le mélange réactionnel comme décrit à l'exemple 1 et l'on obtient la 1-[3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyl]-L-proline sous forme

d'une poudre blanche non cristalline $[\alpha]_D^{25} -102,3$ (méthanol).

Exemple 3

Comme décrit à l'exemple 2, on fait réagir 7 g de chlorure de 3-(2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyle avec 2,4 g de L-proline dans de l'eau en présence de carbonate de sodium pour obtenir la 1-[3-(2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyl]-L-proline.

Exemple 4

Tout en refroidissant à la glace et en agitant, on ajoute goutte à goutte une solution de 4,2 g de chlorure de 3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-2-méthylpropionyle dans 15 ml d'éther à un mélange de 1,6 g de L-proline, d'une solution aqueuse de carbonate de potassium 1N et de 20 ml d'éther, puis on agite le mélange obtenu à la température ambiante pendant 2 heures. Ensuite, on recueille la couche aqueuse et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique dilué, puis on extrait l'huile séparée avec de l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait avec de l'eau, on le sèche sur du sulfate de magnésium anhydre et on le concentre sous pression réduite. On dissout le résidu dans de l'acétonitrile et l'on ajoute 2 g de dicyclohexylamine. On lave plusieurs fois l'huile ainsi obtenue avec de l'acétonitrile par décantation. On recristallise les cristaux obtenus dans de l'isopropanol pour obtenir le sel de dicyclohexylamine de la 1-[3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-2-(S)-méthylpropionyl]-L-proline sous forme d'une poudre cristalline blanche d'un point de fusion de 143-146°C.

Exemple 5

On ajoute une solution de 1,4 g de carbonate de potassium dans 30 ml d'eau à 2,8 g d'acide 3-(3-bromo-2-méthylpropionyl)-4(R)-thiazolidine-carboxylique puis, tout en refroidissant à la glace et en agitant, on ajoute lentement 3 g de 4-chloro-3-sulfamoylthiobenzoate de potassium et l'on agite le mélange obtenu à la température ambiante pendant 4 heures.

Ensuite, on traite le mélange réactionnel de la même manière qu'à l'exemple 1 et l'on transforme le résidu huileux ainsi obtenu de la manière habituelle en son sel de dicyclohexylamine. De la sorte, on obtient le sel de dicyclohexylamine de l'acide 3-[3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyl]-4(R)-thiazolidine-carboxylique sous forme d'une poudre cristalline blanche d'un point de fusion de 173-176°C (deux recristallisations dans de l'isopropanol).

Exemple 6

On ajoute lentement 5 g d'acide 4-chloro-3-sulfamoylthiobenzofique à une solution agitée de 3,6 g de 1-(2-méthyl-2-propényl)-L-proline dans 50 ml d'éthanol à la température ambiante. On agite le mélange obtenu pendant une nuit, puis on le concentre sous pression réduite. Au résidu ainsi obtenu, on ajoute de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On lave la couche organique avec de l'eau, on la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre et on la concentre sous pression réduite. On traite le résidu de la même manière qu'à l'exemple 4 pour obtenir le sel de dicyclohexylamine de la 1-[3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyl]-L-proline sous forme d'une poudre cristalline blanche d'un point de fusion de 143-146°C.

De la même manière que dans les exemples 1 à 6, on prépare les dérivés d'acides iminocarboxyliques cycliques suivants de formule (I) :

la 1-[3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-propionyl]-L-proline,

$[\alpha]_D^{25} = -39,9$ (1% méthanol) ; sel de dicyclohexylamine,

point de fusion : 205-208°C (décomposition),

l'acide 3-[3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)propionyl]-4(R)-thiazolidine-carboxylique,

la 1-[3-(4-chloro-2-furfurylamino-5-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyl]-L-proline,

- 1a 1-[3-(4-chloro-3-sulfamoylphénylsulfonylthio)-2(S)-méthylpropionyl]-L-proline,
1a 1-[3-(2-amino-4-chloro-5-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyl]-L-proline,
1a 1-[3-(3-sulfamoyl-4-trifluorométhylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyl]-L-proline.

Préparation des matières de départ de formule (V)

Tout en agitant à la température ambiante et sous une atmosphère d'azote, on ajoute 3 g d'acide 2(S)-méthyl-3-mercaptopropionique à un mélange de 3,5 g de carbonate de potassium, de 60 ml d'eau et de 30 ml d'éther, puis on ajoute 6,3 g de chlorure de 4-chloro-3-sulfamoylbenzoyle et l'on agite le mélange obtenu à la température ambiante pendant 5,5 heures. Ensuite, on recueille la couche aqueuse et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique dilué, puis on extrait l'huile séparée avec de l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait avec de l'eau, on le sèche sur du sulfate de magnésium anhydre et on le concentre sous pression réduite. A l'huile résiduelle, on ajoute de l'éther isopropylique. On recristallise les cristaux ainsi obtenus dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir l'acide 3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionique sous forme d'une poudre cristalline blanche d'un point de fusion de 152-153°C (frittage à 145°C.).

D'une manière analogue, on prépare les matières de départ ci-après de formule (V) :

l'acide 3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-2-méthylpropionique d'un point de fusion de 155-159°C (on prépare également ce produit en faisant réagir de l'acide méthacrylique avec de l'acide 4-chloro-3-sulfamoylthiobenzofique (point de fusion : 170-174°C)), et

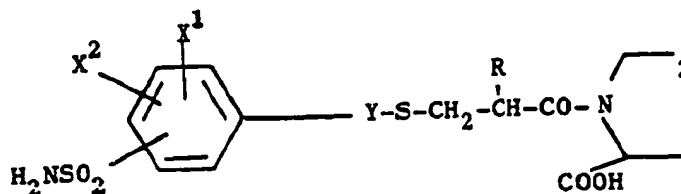
l'acide 3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-propionique d'un point de fusion de 167-170°C.

04-5100

Bien que la présente invention ait été décrite de manière adéquate dans la spécification et les exemples ci-dessus, on comprendra aisément que diverses modifications peuvent y être apportées sans se départir de son esprit et de son cadre.

REVENDICATIONS

1. Acide iminocarboxylique cyclique de formule :



ou un de ses sels, formule dans laquelle X^1 et X^2 représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoxy inférieur, un groupe alkyle inférieur, un groupe trifluorométhyle, un groupe nitro, un groupe amino, un groupe alkylamino, un groupe aralkylamino, un groupe acétylamino ou un groupe éthoxycarbonylamino, Y représente $-CO-$ ou $-SO_2-$, Z représente $-CH_2-$ ou $-S-$ et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

2. Composé suivant la revendication 1, à savoir l'acide 3-[3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyl]-4(R)-thiazolidine-carboxylique.

3. Composé suivant la revendication 1, à savoir la 1-[3-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoylthio)-2(S)-méthylpropionyl]-L-proline.

4. Dérivés d'acides iminocarboxyliques cycliques, substantiellement tels que décrits précédemment.

p.pon de : Société dite : YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES
Ltd.
Anvers le 3 octobre 1979

p.pon de : Bureau des Brevets et des
Marques M.F.J. Bockstael.